

TLR gematureerde DC voor vaccinatie van melanoom patienten: de sleutel naar een verhoogde immuniteit?

Gepubliceerd: 14-04-2009 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het hoofddoel is het vaststellen van de toxiciteit van TLR-gematureerde DC in deze klinische studie bij melanoom patienten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37090

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TLR gematureerde DC voor vaccinatie van melanoom patienten

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

moedervlek kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: KWF en Stichting Nijmeegs Offensief Tegen Kanker

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DC vaccinatie, immuun therapie, melanoom, Toll-achtige receptoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vaststellen van de hoeveelheid TLR-gematureerde DC die zonder toxiciteit intradermaal/intraveneus toegediend kunnen worden aan patienten met kanker.

Secundaire uitkomstmaten

- a) Migratie van de TLR-gematureerde DC tussen de 1 en 4% na intradermale toediening.
- b) Activatie van het immuun systeem in vivo na vaccinatie met TLR-gematureerde cellen.
- c) Een immuunresponse tegen één van de epitopen van de vaccinatie eiwitten in enkele patienten.
- d) Een positief effect op het klinisch beloop van de patienten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor gemetastaseerde melanoom patienten is er geen standaard therapie, behalve chirurgie, die een positief effect heeft op de overleving van deze patienten. Daarom is er in Nederland de consensus dat adjuvante therapie voor melanoom patienten gegeven moet worden in trial verband. In deze studie zullen patienten in trial verband gevaccineerd worden met dendritische cellen beladen met mRNA van tumor geassocieerde antigenen. Deze strategie heeft al bewezen dat het een afweer response tegen de tumor kan bewerkstelligen. Echter, de therapie is nog niet effectief in alle patienten. Voor het optimaliseren van deze therapie behandelen we in deze studie patienten met TLR-gematureerde dendritische cellen. In het laboratorium hebben we al laten zien dat deze cellen beter zijn dan de tot nu toe gebruikte cytokine-gematureerde cellen. We verwachten dan ook dat er meer patienten een afweer reactie tegen de tumor zullen krijgen en dat

de reactie sterker is. Uit onze eerder uitgevoerde studies is gebleken dat het hebben van een tumor-specifieke afweerreactie in de huid is voorspellend voor de klinische uitkomst. We verwachten dan ook dat we de ziekte-vrije overleving van deze melanoom patienten zouden kunnen verlengen.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel is het vaststellen van de toxiciteit van TLR-gematureerde DC in deze klinische studie bij melanoom patienten.

Onderzoeksopzet

Eerst zal de mogelijke toxiciteit van TLR-gematureerde DC bepaald worden in 5 stadium IV melanoom patienten. Vervolgens wordt een twee armige gerandomiseerde studie van 2x 20 patiënten geïnccludeerd. Arm A wordt behandeld met 3 opeenvolgende vaccinaties met TLR-gematureerde DC, waarvan ook de migratie in vivo wordt bestudeerd, en arm B krijgt cytokine-gematureerde DC toegediend, beide met een interval van twee weken. In het geval van een response kan de procedure 2x herhaald worden om het immunologisch effect te versterken. Vijf stadium III patienten waarvoor een radicale lymf klier dissectie is gepland zullen 1 keer intradermaal voor de operatie en 3 keer erna TLR-gematureerde DC intradermaal en intraveneus toegediend krijgen. De activatie van het immuun systeem zal bestudeerd worden met behulp van PET/CT.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de toxiciteits studie worden verschillende hoeveelheden TLR-gematureerde DC intradermaal en intraveneus geïnjecteerd bij stadium IV melanoom patienten. Bij de gerandomiseerd studie krijgen arm A en arm B 3 maal opeenvolgend met twee weken interval een vaccinatie met TLR-gematureerde DC (arm A) of cytokine-gematureerde DC (arm B), intradermaal en intraveneus.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's worden als beperkt beschouwd. In eerdere studies (meer dan 200 patienten behandeld in ons centrum) werden lokale huidreacties op de injectieplaats, algehele activatie van het immuunsysteem (temperatuursverhoging, griepachtige verschijnselen), en in een beperkte groep (minder dan 2%) huidallergie en/of depigmentatie van de huid gezien. De aferese procedure die de patienten ondergaan om voldoende monocytten te verkrijgen voor het maken van het vaccine, is een veilige procedure. De belasting voor de patient is extra bezoek aan de polikliniek (aferese, vaccinaties 1-3, huidtest) en afname van bloed voor immuun monitoring (vaccinatie 2 en 3 en bij huidtest), en huidtest met biopten. Verder ondergaan de stadium IV patienten eenmalig een nucleaire scan om de migratie van de dendritische cellen te bestuderen en de stadium III patienten ondergaan 4 maal

(2 maal voor vaccinatie en 2 maal na vaccinatie, op moment van huidtest) een PET/CT scan om de activatie van het immuunsysteem in vivo te bestuderen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 26
6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 26
6525 GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Criteria voor zowel stadium III als IV melanoom

- histologisch bewezen maligne melanoom
- stadium III of IV volgens de AJCC criteria 2001

- HLA-A02.01 fenotype
- melanoom brengt gp100 tot expressie (verplicht) en tyrosinase (niet verplicht)
- WHO performance status 0-1 (Karnofsky 100-70%)
- levensverwachting >3 maanden
- leeftijd 18-70 jaar
- geen klinische tekenen van CZS metastasen
- WBC >3.0×10⁹/l, lymphocytes >0.8×10⁹/l, platelets >100×10⁹/l, serum creatinine <150 µmol/l, serum bilirubin <25 µmol/l
- normaal serum LDH
- Redelijkerwijs mag verwacht worden dat patiënt in staat is tot goede follow-up
- geen zwangere of vrouwen die borstvoeding geven
- schriftelijke informed consent

Voor stadium III

- minimaal 2 maanden na een plaatselijke lymfeklier dissectie, of er is een radical lymfeklier dissectie gepland

Voor stadium IV

- tenminste een meetbare lesie volgens de RECIST criteria, die niet bestraald is geweest.
- gelimiteerde hoeveelheid tumor, ter beoordeling van de behandelend arts.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- behandeld met chemotherapie, immunotherapie of radiotherapie minder dan 4 weken voordat vaccinatie gepland is of toxiciteit van een eerdere behandeling
- voorgeschiedenis van tweede tumor, adequaat behandelde basaal cel carcinoom, of carcinoom in situ van de cervix is acceptabel
- actieve infectie, HbsAg of HIV positief
- autoimmuun ziekte of orgaan allografts
- gebruik van immunosuppressiva
- bekende schaaldieren allergie (omdat het vaccine KLH bevat)
- snel progressieve ziekte
- een klinische aandoening die van invloed zou kunnen zijn op de veiligheid van het toedienen van dendritische cellen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-08-2009
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-04-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2008-001973-14-NL
CCMO	NL22750.000.08

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-08-2012
Totaal aantal deelnemers:	20